

19



REGISTRO DE LA
PROPIEDAD INDUSTRIAL

ESPAÑA

11 N.º de publicación: ES 2 024 993

21 Número de solicitud: 9100167

51 Int. Cl.⁵: A61K 9/56

12

PATENTE DE INVENCION

A6

22 Fecha de presentación: 31.12.90

45 Fecha de anuncio de la concesión: 01.03.92

45 Fecha de publicación del folleto de patente:
01.03.92

73 Titular/es: Centro Genesis para la
Investigación S.L.
C/ Beethoven, 15 Sobreático 3ª
08021 Barcelona, Barcelona, ES

72 Inventor/es: Palomo Coll, Alberto

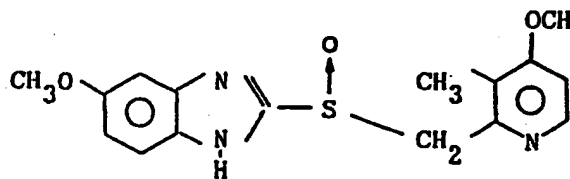
74 Agente: Curell Aguila, Marcelino

54 Título: Procedimiento de obtención de un preparado farmacéutico oral conteniendo omeprazol.

57 Resumen:

Procedimiento de obtención de un preparado farmacéutico oral conteniendo omeprazol, de fórmula I como ingrediente activo, en el que el omeprazol o una sal alcalina del mismo se mezcla con un primer compuesto básico, formando un núcleo; este es objeto de un primer recubrimiento con una o más capas de un excipiente inerte soluble en agua, junto con un segundo compuesto básico, y posteriormente se efectúa un segundo recubrimiento formado por una cubierta entérica.

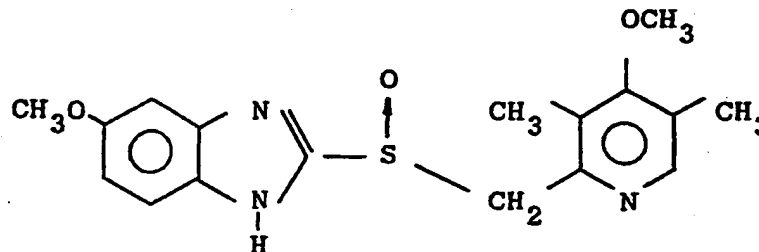
El omeprazol es un medicamento muy eficaz para el tratamiento de úlceras gástricas y duodenales y el preparado obtenido le proporciona una buena estabilidad.



(I)

DESCRIPCION

La invención se refiere a un procedimiento de obtención de un preparado farmacéutico oral conteniendo omeprazol, de nombre químico 5-metoxi-2-(((3,5-dimetil-4-metoxi-2-piridinil)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol, de fórmula



(I)

o de alguna de sus sales alcalinas. La síntesis de estos compuestos ha sido descrita por el autor de la presente invención en las patentes españolas núms. 9002764, 9003113 y 9003174.

El omeprazol es un medicamento muy eficaz para el tratamiento de úlceras gástricas y duodenales.

El omeprazol es estable a pH básico, pero se descompone con rapidez a pH neutro o ácido; asimismo, la humedad afecta negativamente a la estabilidad de dicho compuesto. Por tanto, si se suministra el omeprazol por vía oral, éste debe ser protegido del juego gástrico, ácido, a fin de que pueda alcanzar inalterado el intestino delgado, donde tiene lugar la absorción (patente GB -2.189.698-A).

Esta protección se consigue recubriendo el núcleo de omeprazol con una cubierta entérica, insoluble en medio ácido y soluble o fácilmente disgregable en medio neutro o básico. Sin embargo, los compuestos habitualmente empleados para esta finalidad tienen carácter ácido, de modo que el núcleo tiende a descomponerse con el tiempo (patente GB-2.189.698-A).

Este problema se resuelve en parte aumentando la respuesta básica del núcleo, ya sea introduciendo el omeprazol en forma de sal alcalina o alcalinotérrica, o mezclando el omeprazol con un compuesto básico, o bien combinando ambas posibilidades. Con esto se crea un micro-pH básico alrededor de las partículas de omeprazol, aumentando su estabilidad, pero no se elimina el contacto entre el omeprazol y la cubierta entérica ácida.

El hecho de que el núcleo tenga carácter básico plantea una dificultad adicional. La capa externa es parcialmente permeable al agua, de modo que tras la administración del fármaco el agua del tracto digestivo podría llegar al núcleo y disolverse en parte. La solución alcalina así formada atacaría seguidamente la cubierta entérica, provocando eventualmente su destrucción prematura.

Estas dificultades se resuelven interponiendo un primer recubrimiento formado por una o más capas de separación de naturaleza adecuada entre el núcleo y la cubierta entérica. Para preparar estas capas se emplea un compuesto o polímero usado para recubrimiento en film que sea inerte, soluble en agua y farmacológicamente aceptable por ejemplo azúcar, polietilenglicol o alcohol polivinílico, eventualmente acompañados por un compuesto básico. Este primer recubrimiento o cubierta interna separa el omeprazol de la cubierta externa ácida; además, tiene la función secundaria de actuar como zona tampón de pH, de modo que la acidez estomacal no penetre hasta el núcleo y la basicidad del núcleo no afecte a la capa entérica (patente GB-2.189.698-A).

Desde luego, dichos compuestos básicos citados en los párrafos anteriores deben ser fisiológicamente aceptables. En concreto, para el caso del omeprazol la literatura cita las sales de Na, K, Ca, Mg y Al de ácidos orgánicos o inorgánicos débiles como el ácido cítrico, el fosfórico o el carbónico y los óxidos o hidróxidos de Ca, Mg y Al (patente GB-2.189.698-A).

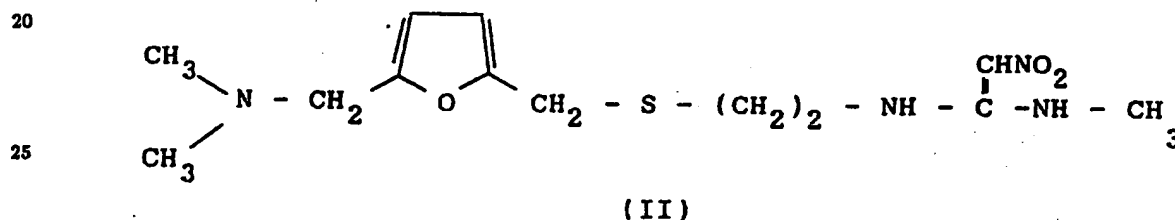
El preparado farmacéutico oral, resultante del procedimiento objeto de la invención y que contiene omeprazol como ingrediente activo, consta: a) de un núcleo que contiene omeprazol o una sal alcalina de

omeprazol mezclados con un primer compuesto básico; b) de un primer recubrimiento de por lo menos una capa intermedia formada por un excipiente y un compuesto básico; y c) de un segundo recubrimiento formado por una cubierta entérica.

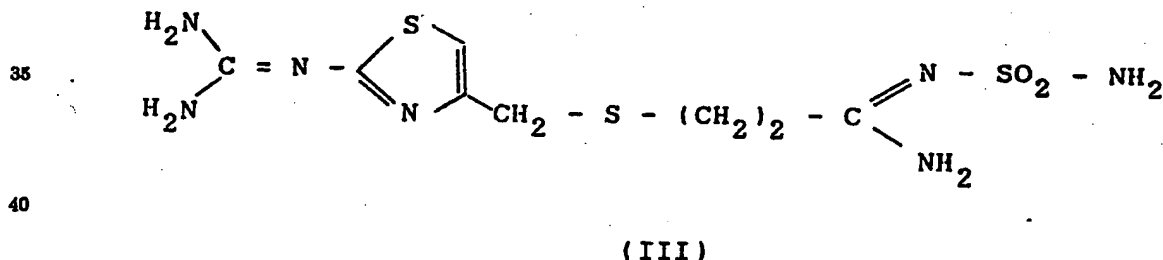
- 5 La presente invención describe el empleo de nuevos compuestos básicos fisiológicamente aceptables para conseguir la necesaria estabilización del omeprazol presente en el núcleo y aislarlo más efectivamente de la acidez exterior.

10 En concreto, dichos compuestos básicas son sales de sodio, potasio, magnesio, calcio, aluminio o dihidroxialuminio de aminoácidos, como la glicocola ($pK_{a2} = 9,6$), el ácido glutámico ($pK_{a3} = 9,67$) o la lisina ($pK_{a2} = 8,9$, $pK_{a3} = 10,28$), o de un ácido piridincarboxílico, como el ácido nicotínico, o bien son bases orgánicas, como la guanidina ($pK = 12,5$), o una sal de dichas bases con un ácido orgánico o inorgánico débil, por ejemplo carbonato de guanidina, carbonato sódico de guanidina, fosfato de guanidina o fosfato disódico de guanidina, o con un aminoácido como la glicocola o el ácido glutámico. Desde luego, el com-
15 puesto debe ser fisiológicamente aceptable.

Para el núcleo también puede utilizarse como compuesto básico la ranitidina, de nombre químico N-2-(((5-(dimetilamino)metil)-2-furanil)metil)tioetil)-N'-metil-2-nitro-1,1-etendiamina, de fórmula II



30 o la famotidina, de nombre químico 3-(((2-((aminoiminometil) amino)-4-tiazolil)metil)tio) - N - (amino-sulfonil) - propanimidamida, de fórmula III



45 o bien mezclas de estos productos. Ambos compuestos se emplean, al igual que el omeprazol, para el tratamiento de úlceras gastrointestinales.

La mezcla de compuestos del núcleo se formula como pellets, tabletas o cápsulas de gelatina mediante técnicas farmacéuticas convencionales.

50 La capa o capas de separación se aplican a los núcleos (pellets o tabletas) aplicando procedimientos de recubrimiento convencionales, empleando una solución del excipiente en agua o en disolventes orgánicos habituales. Como excipiente se emplea un compuesto o polímero inerte soluble en agua usado para recubrimientos en film, por ejemplo hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona o azúcar. En el caso de las cápsulas de gelatina la propia cápsula sirve como capa de separación.

55 Por último, la cubierta entérica se aplica sobre los núcleos cubiertos con una o más capas de separación empleando soluciones o suspensiones de polímeros usados normalmente para este tipo de recubrimientos, por ejemplo ftalato acetato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, copolímero de ácido metacrílico y de metacrilato de metilo o ftalato de polivinilo. En esta cubierta entérica pueden introducirse
60 también dispersantes, colorantes o pigmentos.

En resumen, el procedimiento de la invención está caracterizado porque el omeprazol o una sal alcalina de omeprazol se mezcla con un primer compuesto básico, formando un núcleo el cual es objeto de un primer recubrimiento de por lo menos una capa formada por un excipiente inerte soluble en agua y por un segundo compuesto básico, y de un segundo recubrimiento formado por una cubierta entérica.

5 Este excipiente puede ser azúcar o alcohol polivinílico y la cubierta entérica está formada por un polímero ácido como el ftalato de celulosa.

Según la invención, dichos compuestos básicos son sales alcalinas, alcalinotérreas, de aluminio o de dihidroxialuminio de aminoácidos como la glicocola o de un ácido piridincarboxílico como el ácido nicotínico, o bien son bases orgánicas como la guanidina o una sal de dichas bases con un ácido orgánico o inorgánico débil o con un aminoácido, por ejemplo fosfato disódico de guanidina o glicocolato de guanidina. Estos compuestos deben ser fisiológicamente aceptables.

15 Según otra característica de la invención, dicho compuesto básico del núcleo puede ser ranitidina, famotidina o una mezcla de estos compuestos.

Ejemplo 1

20 Se mezclan 5400 g de manitol en polvo, 260 g de lactosa anhidra, 200 g de hidroxipropilcelulosa y 130 g de celulosa microcristalina y se añade una suspensión de 650 g de omeprazol, 17 g de sulfato sódico de laurilo y 30 g de fosfato disódico de guanidina en 1500 ml de agua. Se agita la masa húmeda hasta que toma la consistencia adecuada y se somete a presión en un aparato para formar pellets. Los pellets se secan y se clasifican en tamaños de partículas adecuados.

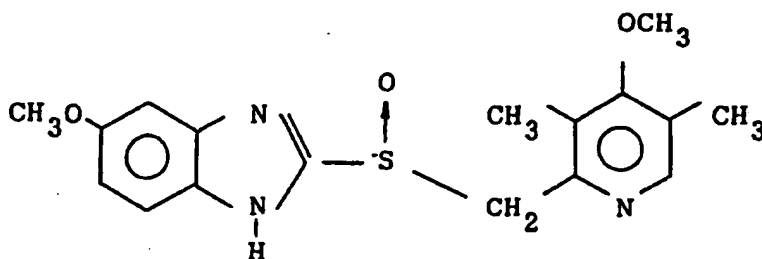
25 A continuación, 2000 g de estos pellets se rocían en un aparato de lecho fluido con un spray formado por una solución de 80 g de hidroxipropilcelulosa y 20 g de fosfato disódico de guanidina en 1600 ml de agua.

30 Por último, 150 g de pellets recubiertos como se ha descrito en el párrafo anterior se rocían en un aparato de lecho fluido con un spray formado por una solución de 20 g de ftalato de hidroxipropiletilcelulosa y 1 g de alcohol cetílico en una mezcla de 180 g de acetona y 80 g de etanol.

Se secan los pellets hasta un contenido de humedad del orden del 0,5%, se clasifican en tamaños y se introducen en una cápsulas de gelatina junto con un compuesto deshidratante.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de obtención de un preparado farmacéutico oral conteniendo omeprazol, de nombre químico 5 - metoxi - 2 - (((3,5 - dimetil - 4 - metoxi - 2 - piridinil)metil) -sulfinil)-1H-benzimidazol, de fórmula I



(I)

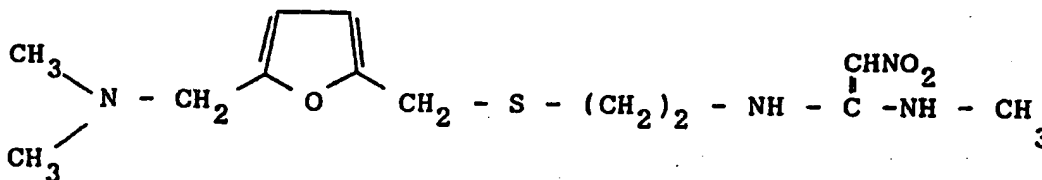
como ingrediente activo, caracterizado porque el omeprazol o una sal alcalina de omeprazol se mezcla con un primer compuesto básico, formando un núcleo el cual es objeto

de un primer recubrimiento de por lo menos una capa formada por un excipiente inerte soluble en agua y por un segundo compuesto básico, y

de un segundo recubrimiento formado por un cubierta entérica.

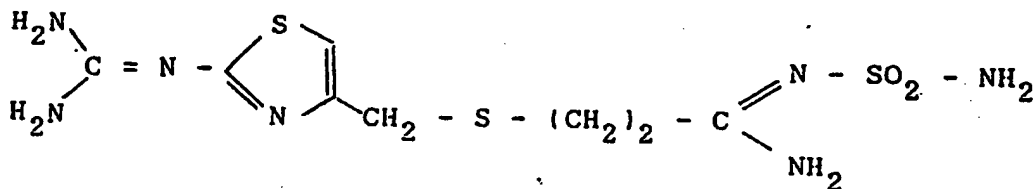
2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque dicha sal alcalina de omeprazol es la sal sódica, potásica o lítica.

3. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque dicho primer compuesto básico del núcleo es ranitidina, de nombre químico N-(2-(((5-((dimetilamino) metil)-2-furanil)metil)tio)etil)-N'-metil-2-nitro-1,1-etendiamina, de fórmula II



(II)

o famotidina, de nombre químico 3-(((2-((aminoiminometil) amino)-4-tiazolil)metil)tio)-N-(aminosulfonyl)-propanimidamida, de fórmula III



(III)

o bien mezclas de estos productos.

4. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque dicho primero y segundo com-

puesto básico es una sal de sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, aluminio o dihidroxialuminio de un aminoácido o de un ácido piridincarboxílico fisiológicamente aceptable.

5 5. Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado porque dicho aminoácido es glicocola, ácido glutámico o lisina.

6. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque dicho ácido piridincarboxílico es ácido nicotínico.

10 7. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque dicho primero y segundo compuesto básico es una base orgánica fisiológicamente aceptable o una sal de las mismas con un ácido orgánico o inorgánico débil o con un aminoácido.

15 8. Procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado porque dicha base orgánica es la guanidina.

9. Procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado porque dicha sal de base orgánica es carbonato de guanidina, carbonato sódico de guanidina, fosfato de guanidina, fosfato disódico de guanidina, palmitato de guanidina, estearato de guanidina o glicocolato de guanidina.

20 10. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque dicho núcleo posee un pH comprendido entre 7 y 12,5.

25 11. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque dicho excipiente de dicho primer recubrimiento es hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona o azúcar.

30 12. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque dicha cubierta entérica está formada por ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato acetato de celulosa, copolímero de ácido metacrílico y de metacrilato de metilo o ftalato acetato de polivinilo, eventualmente en presencia de un dispersante, colorante o pigmento.

35

40

45

50

55

60